

## هورمون‌های اینکرتین و آنالوگ‌های آن‌ها در درمان دیابت نوع ۲

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ مقاله

در هومئوستاز گلوکز شناخته شده‌اند و اختلال در فعالیت این هورمون‌ها در اختلالات متابولیکی دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد. هر دو هورمون پرولیفراسیون (تکتیر) سلول‌های بتا را افزایش و آپوپتوزیس را مهار می‌کنند. GLP-1 هم‌چنین از طریق اثراتی روی سنسورهای گلوکز، مهار تخلیه معده و ایجاد سیری و مهار ترشح گلوکاگون گلیسمی را کنترل می‌کند. یکی از هورمون‌های اینکرتین که توسط روده آزاد و وارد جریان خون می‌شود پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) است که به‌صورت وابسته به گلوکز خون، باعث افزایش

هومئوستاز گلوکز علاوه بر انسولین و گلوکاگون تحت تاثیر آمیلین (amylin) و هورمون‌های اینکرتین (incretin hormones) است. آمیلین هورمونی است که مثل انسولین از سلول‌های بتا پانکراس ترشح می‌شود و همراه انسولین برای کم کردن ترشح گلوکاگون و در ضمن در تنظیم تخلیه معده عمل می‌کند. در دیابت نوع ۲، علاوه بر انسولین، ناهنجاری‌های کیفی و کمی در ترشح آمیلین نیز وجود دارد. هورمون‌های اینکرتین مثل GLP-1 و GIP نیز به‌عنوان هورمون‌های دخیل

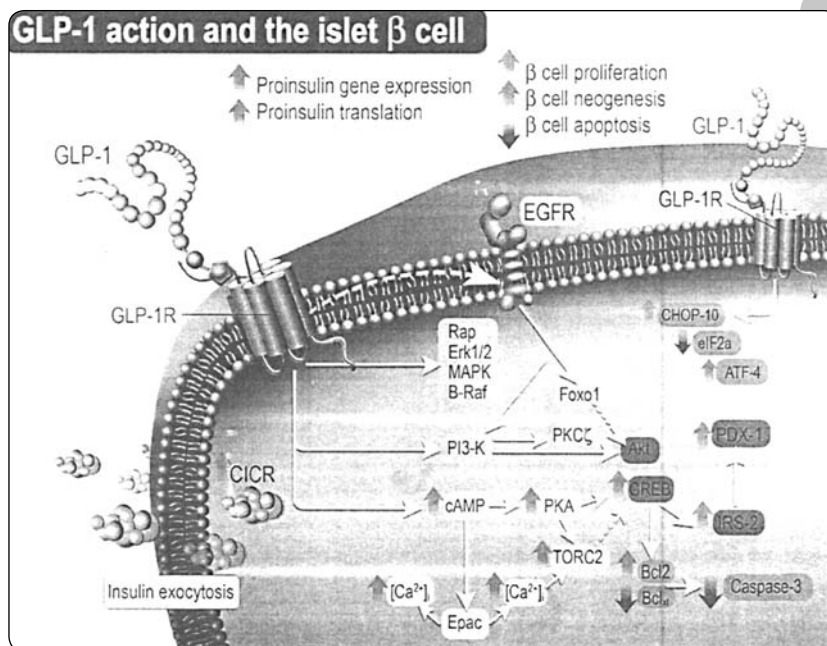
ترشح انسولین می‌شود ولی استفاده از آن به‌عنوان دارو چندان راحت نیست زیرا باید به‌صورت انفوزیون زیرجلدی مداوم مورد استفاده قرار گیرد. امروزه دو گروه از داروها در ارتباط با سیستم اینکرتین ساخته شده‌اند که گروه اول، آگونیست‌های گیرنده‌های GLP-1 می‌باشند (مثل اگزه‌ناتاید و لیراگلتاید) که باعث کاهش گلوکز خون در حالت ناشتا و پس از صرف غذا شده و در ضمن هموگلوبین A1C را تا ۱/۳ درصد و وزن بیماران را تقریباً ۳ کیلوگرم کم می‌کنند. گروه دوم داروهایی هستند که از طریق مهار آنزیم تخریب‌کننده GLP-1 (آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ یا DPP-4) باعث افزایش نیمه عمر GLP-1 می‌شوند. نمونه این داروها سیستم‌گلی‌پتین و ویلداگلی‌پتین هستند که HbA1C را کمتر از ۱ درصد کاهش داده و روی وزن بیماران تأثیر ندارند. داروهای هیچ‌کدام از این دو گروه ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌کنند مگر آن‌که با سایر داروهای ضد دیابت خوراکی (سولفونیل اوره‌ها) توأم مصرف شوند.

ترشح انسولین می‌شود ولی استفاده از آن به‌عنوان دارو چندان راحت نیست زیرا باید به‌صورت انفوزیون زیرجلدی مداوم مورد استفاده قرار گیرد. امروزه دو گروه از داروها در ارتباط با سیستم اینکرتین ساخته شده‌اند که گروه اول، آگونیست‌های گیرنده‌های GLP-1 می‌باشند (مثل اگزه‌ناتاید و لیراگلتاید) که باعث کاهش گلوکز خون در حالت ناشتا و پس از صرف غذا شده و در ضمن هموگلوبین A1C را تا ۱/۳ درصد و وزن بیماران را تقریباً ۳ کیلوگرم کم می‌کنند. گروه دوم داروهایی هستند که از طریق مهار آنزیم تخریب‌کننده GLP-1 (آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ یا DPP-4) باعث افزایش نیمه عمر GLP-1 می‌شوند. نمونه این داروها سیستم‌گلی‌پتین و ویلداگلی‌پتین هستند که HbA1C را کمتر از ۱ درصد کاهش داده و روی وزن بیماران تأثیر ندارند. داروهای هیچ‌کدام از این دو گروه ایجاد هیپوگلیسمی نمی‌کنند مگر آن‌که با سایر داروهای ضد دیابت خوراکی (سولفونیل اوره‌ها) توأم مصرف شوند.

### ■ هورمون‌های اینکرتین

پس از صرف غذا و آزاد شدن این هورمون‌ها گیرنده‌های اینکرتین‌ها تحریک شده و باعث افزایش آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس و مهار آزاد شدن گلوکاگون از سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس می‌شوند. گلوکاگون باعث تحریک آزاد شدن گلوکز از کبد می‌شود و ترشح آن به‌طور نامتناسبی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد. اینکرتین‌ها همچنین باعث آهسته شدن سرعت جذب گلوکز (از طریق کاهش سرعت تخلیه معده) می‌شوند. GLP-1 همچنین با عمل کرد مغزی ایجاد احساس

GIP یا پپتید مهاری معدی (gastric inhibitory peptide) و GLP-1 یا پپتید شبه گلوکاگون-۱ (glucagon-like peptide-1) دو هورمون اینکرتین اصلی بدن انسان هستند. پپتیدی است که ساختار آن از ۴۲ اسید آمینه ساخته شده و از یک پروتئین بزرگ‌تر موسوم به Pro-GIP مشتق می‌شود. این هورمون موقع خوردن غذا، توسط سلول‌های اندوکرین K که عمدتاً در قسمت ابتدایی دستگاه گوارش (دوازدهه و ابتدای



**شکل ۱ -** مسیر پیام‌رسانی گیرنده GLP-1 در سلول‌های بتای پانکراس. فعال شدن گیرنده GLP-1 منجر به آزاد شدن انسولین از طریق تحریک اگزوسایتوز و تقویت مکانیسم‌های پیام‌رسانی منتهی به تکثیر و survival سلول‌ها می‌شود. آگونیست‌های GLP-1 تکثیر سلول‌های بتا را از طریق فعال کردن EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی) تحریک می‌کنند. فعال شدن گیرنده GLP-1 باعث کاهش آپوپتوزیس از طریق افزایش expression عضو آنتی‌آپوپتوتیک خانواده Bcl-2 می‌شود.

دارد که در پاسخ به غذا باعث افزایش آزاد شدن انسولین می‌شود. در ضمن، مطالعات حیوانی نشان داده که GLP-1 از طریق تحریک تولید مجدد سلول‌های پانکراسی باعث افزایش توده سلول‌های بتا می‌شود. مطالعات انسانی نشان داده که GLP-1 باعث اصلاح فانکشن

سیری (feeling of satiety) کرده و بنابراین اشتها را کم می‌کند. اثر اینکرتین اولین بار در دهه ۱۹۶۰ معلوم شد. به طوری که محققان مشاهده کردند که گلوکز خوراکی در مقایسه با گلوکز داخل وریدی مقدار بیشتری انسولین آزاد می‌کند که نشان‌دهنده این واقعیت است که در روده، مکانیسمی وجود

مت‌فورمین یا سولفونیل اوره‌ها برای کنترل قند خون موثر نباشند، مصرف شود. این دارو در بیمارانی که با انسولین درمان می‌شوند، مصرف نمی‌گردد. مطالعات نشان داده که اگره‌ناتاید هم قبل و هم بعد از مصرف غذا، قندخون را پایین می‌آورد. هم‌چنین نشان داده شده که در بیمارانی که اگره‌ناتاید را به برنامه درمان با داروهای ضد‌دیابت خوراکی اضافه می‌کنند هم‌گلوبین A1c (گلوکزی که به‌طور کووالانت به هم‌گلوبین متصل است) را بیشتر از موقعی که این داروها تنها مصرف شوند، پایین می‌آورد. پایین آمدن A1c نشان‌دهنده این است غلظت قند خون در ۲ تا ۳ ماه گذشته در حد نرمال یا نزدیک نرمال بوده است. دوز توصیه شده برای اگره‌ناتاید برای دیابت نوع ۲، در شروع درمان ۵ میکروگرم دو بار در روز است که بعد از یک ماه می‌تواند به ۱۰ میکروگرم دوبار در روز افزایش یابد. نشان داده شده که با این دوز HbA1c به‌طور متوسط یک درصد کاهش می‌یابد ولی در ۴۰ درصد بیماران HbA1c به حدود ۷ درصد یا کمتر می‌رسد (مقدار نرمال حدود ۶ درصد است).

اگره‌ناتاید در آوریل سال ۲۰۰۵، برای مصرف به‌عنوان درمان کمکی جهت کنترل قندخون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، توسط FDA تایید شده است که این بیماران مت‌فورمین یا یک سولفونیل اوره یا هر دو را دریافت کرده ولی گلیسمی آن‌ها به‌طور مطلوب کنترل نشده باشد. در بیماران تحت درمان با اگره‌ناتاید، وزن بیمار نیز به‌طور قابل توجهی کم شده است.

سازمان جهانی بهداشت (WHO) تخمین زده که روی هم رفته ۱۵۰ میلیون نفر مبتلا به دیابت

سلول‌های بتا می‌شود. این یافته‌ها از این جهت اهمیت دارند که در دیابت نوع ۲، با شدت یافتن بیماری، فانکشن سلول‌های بتا به‌طور پیشرونده‌ای کم می‌شود. نشان داده شده که در دیابت نوع ۲ اثر اینکرتین‌ها کم می‌شود و این کمبود به احتمال زیاد نتیجه diabetic state است (نه حادثه اولیه‌ای که منجر به دیابت نوع ۲ شده است). با توجه به این که GLP-1 نیمه عمر کوتاه داشته و در صورت مصرف به‌عنوان دارو باید به‌صورت انفوزیون مداوم از آن استفاده شود، سعی برای تهیه داروهای مقلد اینکرتین (incretin mimetic) بوده که بتوانند به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های GLP-1، در بدن اثر هورمون طبیعی را تقلید کرده و باعث افزایش ترشح انسولین به‌صورت وابسته به گلوکز و مهار آزاد شدن گلوکاگون پس از صرف غذا، ایجاد سیری و آهسته کردن سرعت تخلیه معده شوند. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف مقلدهای اینکرتین نیز منجر به محافظت و ساخته شدن سلول‌های بتای جدید شده‌اند.

## ■ مقلدهای اینکرتین (آگونیست‌های گیرنده GLP-1)

اگره‌ناتاید (Exenatide) اولین دارو از داروهای مقلد اینکرتین است که با نام تجاری Byetta وارد بازار مصرف شده است. FDA آمریکا، این دارو را برای درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، که قادر به کنترل قندخون با داروهای خوراکی نبوده باشند تایید کرده است.

این دارو روزی ۲ بار (قبل از صبحانه و شام) مصرف می‌شود. اگره‌ناتاید می‌تواند در مواردی که

وجود دارد که ۹۰ درصد آن‌ها مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. هزینه درمان دیابت و عوارض آن در جهان، افزون بر ۲۰۰ بیلیون دلار تخمین زده شده است. دیابت یک مشکل کلان و در حال افزایش جهانی است که درمان‌های جدیدی را می‌طلبد. کشف آگونیست‌های گیرنده‌های GLP-1 و مهارکننده‌های DPP-4 گام جدیدی برای کنترل بهتر دیابت نوع ۲ بوده است. گزینه‌ناتاید به صورت *fixed-dose injection* با استفاده از یک سیستم *pen/cartridge delivery* عرضه شده است. فرآورده‌های آهسته آزادکننده آن (*sustained release injection*) می‌تواند هفته‌ای یک بار یا ماهی یک بار تزریق شوند (*Exenatide-LAR*).

عادی‌ترین عارضه جانبی گزینه‌ناتاید تهوع و اسهال است. تهوع معمولاً در چند هفته اول درمان شدید است و با گذشت زمان کمتر می‌شود. مصرف گزینه‌ناتاید همراه سولفونیل اوره‌ها ممکن است ایجاد هیپوگلیسمی با شدت کم یا متوسط کند و به این جهت در صورت استفاده از هر دو دارو شاید نیاز به کم کردن دوز سولفونیل اوره برای جلوگیری از افت قندخون باشد ولی در موقع مصرف گزینه‌ناتاید همراه مت فورمین، هیپوگلیسمی ایجاد نمی‌شود. بیماران مبتلا به بیماری شدید کلیوی نباید از گزینه‌ناتاید استفاده شود. FDA درباره احتمال بروز پانکراتیت حاد با مصرف گزینه‌ناتاید تذکر داده و اعلام کرده که در صورت بروز درد معده شدید و مداوم باید بیمار با پزشک معالج خود را در جریان امر قرار دهد. سالم بودن گزینه‌ناتاید در دوران حاملگی هنوز تایید نشده است. گزینه‌ناتاید از لحاظ

سکونس اسیدهای آمینه فقط ۵۳ درصد تشابه به GLP-1 انسان دارد و در برابر DPP-4 نسبتاً پایدار است (نیمه عمر این دارو ۲/۴ ساعت است). داروی دیگر مقلد اینکرتین که روزی فقط یک بار تزریق می‌شود لیراگلویتاید (*Liraglutide*) است که در مراحل پایانی بررسی بالینی است. این دارو برعکس گزینه‌ناتاید، تشابه زیاد به GLP-1 طبیعی انسان دارد به طوری که فقط یک اسید آمینه آن جایگزین شده و یک زنجیر جانبی اضافه دارد و در واقع مولکول *fatty acylated GLP-1* می‌باشد یعنی آنالوگ GLP-1 مقاوم به DPP-4 است که همه اثرات GLP-1 طبیعی را ایجاد کرده و باعث کم شدن گلوکز خون در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. نیمه عمر آن پس از تزریق زیرجلدی حدود ۱۳ ساعت است و به این جهت با تزریق روزی یک بار، به مدت ۲۴ ساعت قندخون را کنترل می‌کند. عارضه گوارشی این دارو کمتر از گزینه‌ناتاید بوده و مثل گزینه‌ناتاید باعث کاهش وزن بیمار می‌شود. لیراگلویتاید برعکس گزینه‌ناتاید که پاسخ ایمنی را تحریک کرده و آنتی‌بادی‌های *anti-exenatide* ایجاد می‌کند، به علت تشابه زیاد به GLP-1 طبیعی آنتی‌بادی‌های *anti-liraglutide* تولید نمی‌کند.

#### ■ مهارکننده‌های DPP-4

مهارکننده‌های DPP-4 اولین درمان‌های خوراکی برای اصلاح عملکرد اینکرتین از طریق افزایش دادن غلظت اینکرتین آندوژن هستند. این داروها از طریق مهار آنزیم DPP-4 عمل کرده و با مهار تجزیه شدن اینکرتین‌ها، باعث افزایش نیمه عمر GLP-1 و GIP می‌شوند. این داروها بهتر است در

می‌شوند. با توجه به این که سیتاگلی‌پتین عمدتاً از طریق کلیه دفع می‌شود در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی دوز آن باید تعدیل شود. سردرد، عفونت‌های دستگاه ادراری و نازوفارنژیت نیز گزارش شده‌اند. با توجه به این که DPP-4 علاوه بر اینکرتین‌ها، روی سوبستراهای دیگر مثل نوروپپتیدها، فاکتورهای رشد و کموکین‌ها اثر می‌کند، مصرف طولانی مدت مهارکننده‌های DPP-4 باید به دقت مورد توجه و مطالعه قرار گیرد.

ابتدای ابتلا به دیابت نوع ۲ یعنی قبل از آن که آسیب به ترشح اینکرتین ایجاد شود مصرف شوند. نمونه این داروها سیتاگلی‌پتین (Sitagliptin) و ویلداگلی‌پتین (Vidagliptin) هستند. سیتاگلی‌پتین در سال ۲۰۰۶ تایید شده و در اکثر کشورهای جهان وارد بازار مصرف شده است. یک فرآورده توام fixed-dose سیتاگلی‌پتین با مت‌فورمین نیز در دسترس می‌باشند. ویلداگلی‌پتین برای مصرف در اروپا تایید شده ولی در آمریکا مصرف آن تایید نشده است. این داروها به صورت منوتراپی یا همراه با مت‌فورمین، گلی‌مپیراید، پیوگلی‌تازون یا مت‌فورمین + گلی‌مپیراید برای کنترل قندخون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مصرف می‌شوند. دوز توصیه شده برای سیتاگلی‌پتین ۱۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز است که این دوز در بیماران با بی‌کفایتی متوسط کلیه به ۵۰ میلی‌گرم و در بیماران با بی‌کفایتی شدید کلیه به ۲۵ میلی‌گرم در روز تقلیل داده می‌شود. دوز ویلداگلی‌پتین نیز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم است. نشان داده شده که مهارکننده‌های DPP-4 مثل آگونیست‌های GLP-1 باعث اصلاح فانکشن سلول‌های بتا و حساسیت به انسولین می‌شوند. مهارکننده‌های DPP-4 به خوبی تحمل

#### منابع

1. Januvia (sitagliptin) product information. Whitehouse station, NJ: Merck & Co, 2007.
2. Mari A. Effect of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on beta-cell function in normal living conditions. *Diabetes care* 2007; 30: 2032-2033.
3. Pratley RE. Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Medscape J Med* 2008; 10(7): 171-184.
4. Zander M. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide-1 on glycaemic control, insulin sensitivity and beta-cell function in type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 824-830.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/Incretin>, 2009

